

## PROTINÁDOROVÉ OBRANNÉ MECHANISMY

- ▶ vnitrobuněčná molekulární reparace na úrovni DNA a detoxifikace
- ▶ mezibuněčné mechanismy - eliminují nádorové buňky, které vznikají i přes vnitrobuněčnou kontrolu.

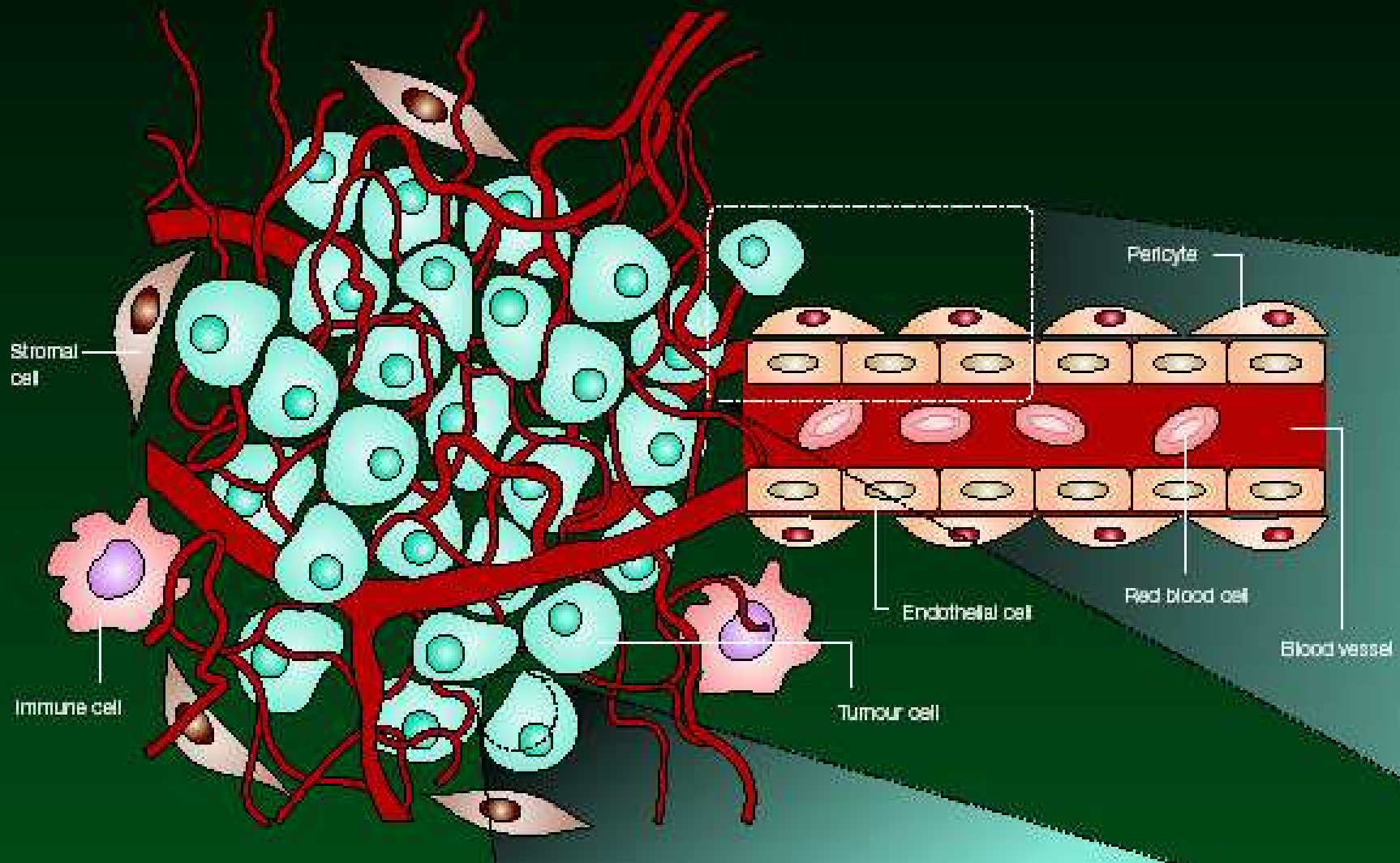
## NÁDOROVÁ IMUNOLOGIE

### Základní principy:

- ▶ normální imunitní systém vytváří často významnou bariéru nádorového růstu, ačkoli lymfocyty mohou hrát jak pozitivní tak negativní úlohu ve vývoji nádorů
- ▶ nádory jsou antigenní
- ▶ nádorové buňky unikají imunitnímu dohledu různými mechanismy (ztráta MHC I antigenu, sekrece imunosupresivních cytokinů – IL-10, navození imunotolerance)
- ▶ manipulace s imunitním systémem (imunoterapie) může vést k úplnému vymizení nádoru.

## The tumour

A tumour is composed of more than just cancer cells — it consists of an intricate network of cell types, including endothelial cells that comprise blood vessels and the stromal pericytes that stabilize the developing tumour vasculature. Many other cell types, including stromal cells and immune cells, also surround the cancer cells and influence their development. Anticancer agents are being developed against many of these cell types. Combination therapies that target more than one cell type might be particularly effective.



Výzkum role buněk imunitního systému a jejich sekretovaných produktů při vytváření prostředí buď příznivého nebo nepříznivého pro maligní transformaci, nádorový růst a angiogenezi

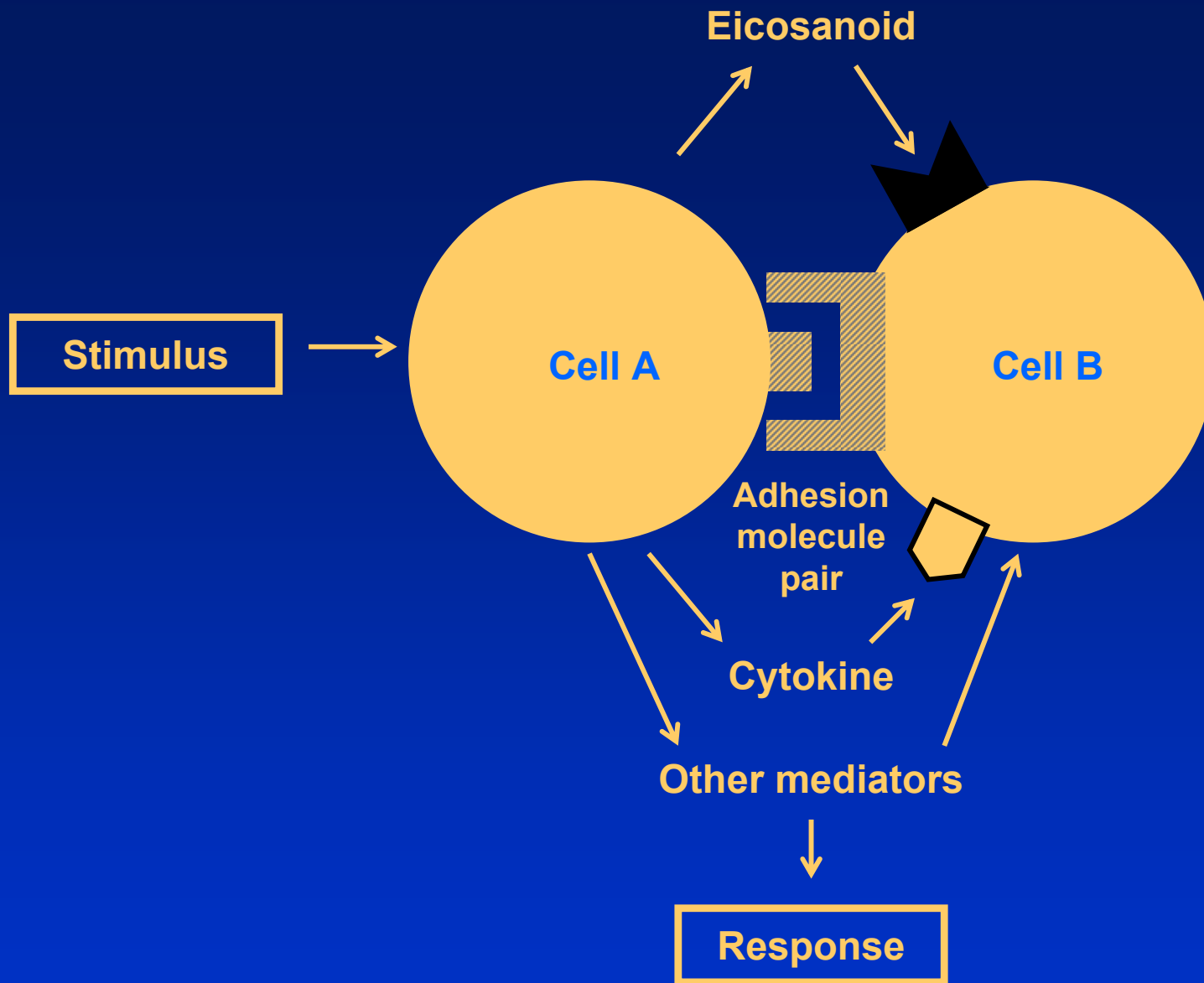
Buňky imunitního systému jsou zdrojem růstových faktorů, biologických mediátorů, oxidačních produktů a regulátorů angiogeneze a často mohou usnadňovat růst nádorů (např. granulocyty, žírné buňky).

▶ Oxidativní produkty jako např. oxid dusíku mohou působit mutageně a kromě zabíjení nádorových buněk mohou usnadňovat růst nádoru a vznik metastáz.

▶ Makrofágy hrají zásadní úlohu při angiogenezi .

▶ Podpora nádorového růstu buňkami imunitního systému je častá zejména u hemopoetických nádorů.

▶ Genomová nestabilita lymfocytů ovlivňující produkci antigenů a povrchové receptory T buněk se vyskytuje u většiny lymfoidních malignit.



**Různé způsoby komunikace buněk imunitního systému v odpovědi na různé podněty**

Imunitní systém ale také účinně zabraňuje nebo omezuje nádorový růst. Imunologický dohled funguje zejména u nádorů s virovým základem a u nemelanomových nádorů kůže.

Důležitá úloha některých cytokinů – např. IFN gamma

Význam zánětu – podporuje imunitní reakce – produkce specifických cytokinů, influx granulocytů, indukce specif. protinádorové odpovědi T buněk.

Úspěšná imunoterapie - vytvoření správné zánětlivé reakce – je těžké definovat

Jen málo spontánních nádorů je imunogenních, ale většina je antigenních.

Většina nádorů neobsahuje tzv. antigen prezentující buňky (APC) a nádorové antigeny musí být normálně směrovány k profesionálním APC, jestliže mají stimulovat imunitní odpověď.

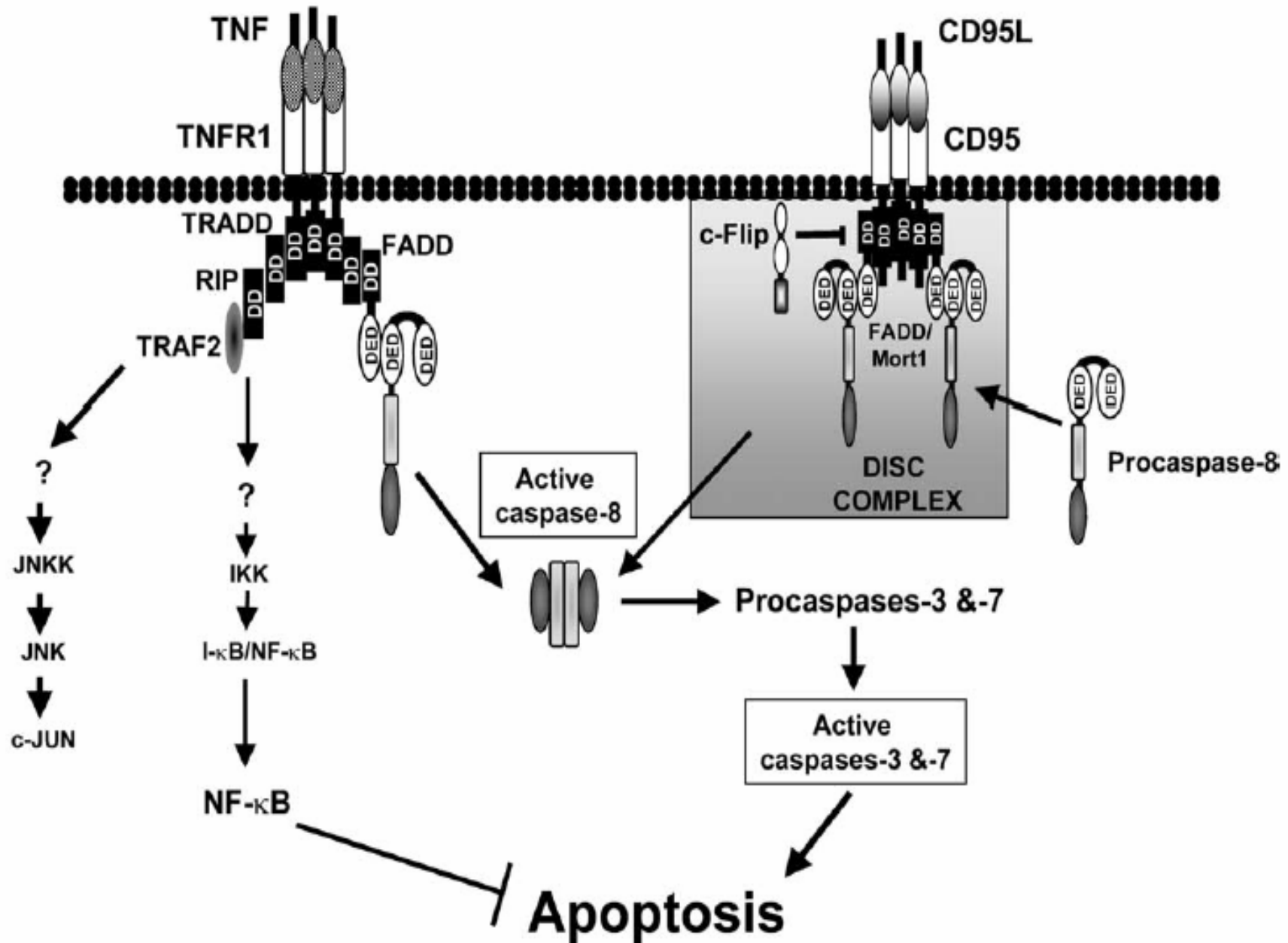
▶ Genomová nestabilita - ztráta exprese specifických genů – ztráta exprese antigenů.

▶ Účinky cytokinů – např. produkce TGFbeta, IL-10 – imunosupresivita.

▶ Fas-FasL systém: exprese FasL nádorovými buňkami a zabíjení Fas pozitivních T buněk – u nádorových pacientů vysoká apoptóza a abnormality T buněk – špatně odpovídají na aktivační podněty – molekulární změny

▶ Změny vaskularizace nádorů a interakce nádorů a stromatu – změny adhezivních molekul u endoteliálních buněk v nádorech

# Apoptické dráhy indukované vazbou TNF na TNFR1 a Fas ligandu (FAsL, CD95L) na FasR (CD95)



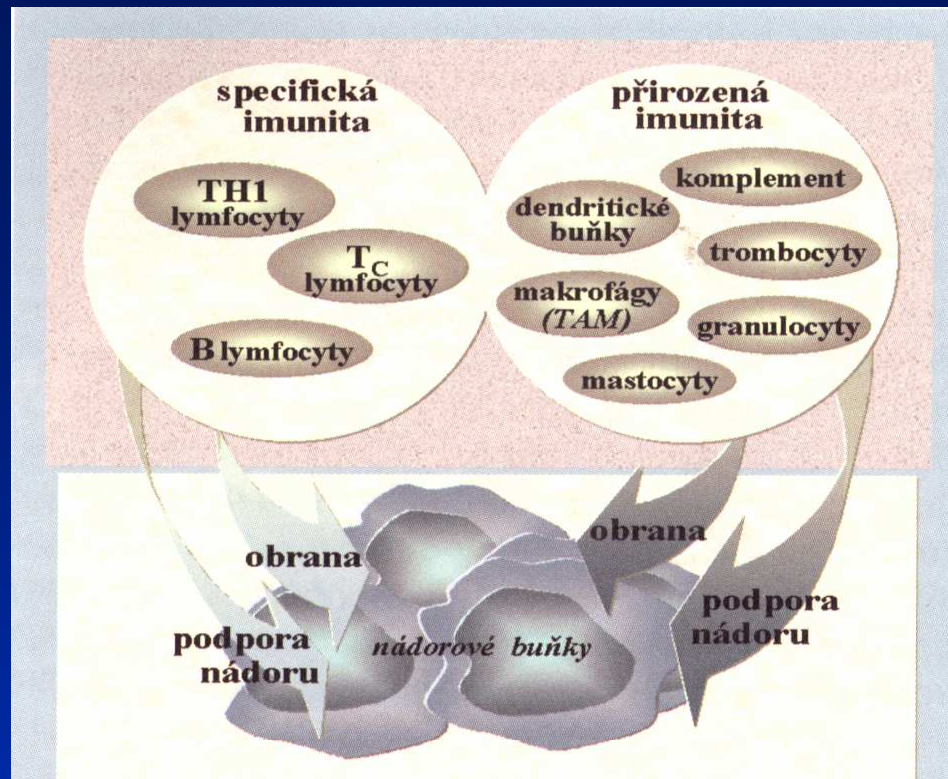
## T regulační lymfocyty, $T_{reg}$

Subpopulace T lymfocytů  
(CD4+) specifická pro  
nádor

Liší se povrchovými  
markery, inhibují aktivitu  
normálních CD4+ a CD8+  
lymfocytů

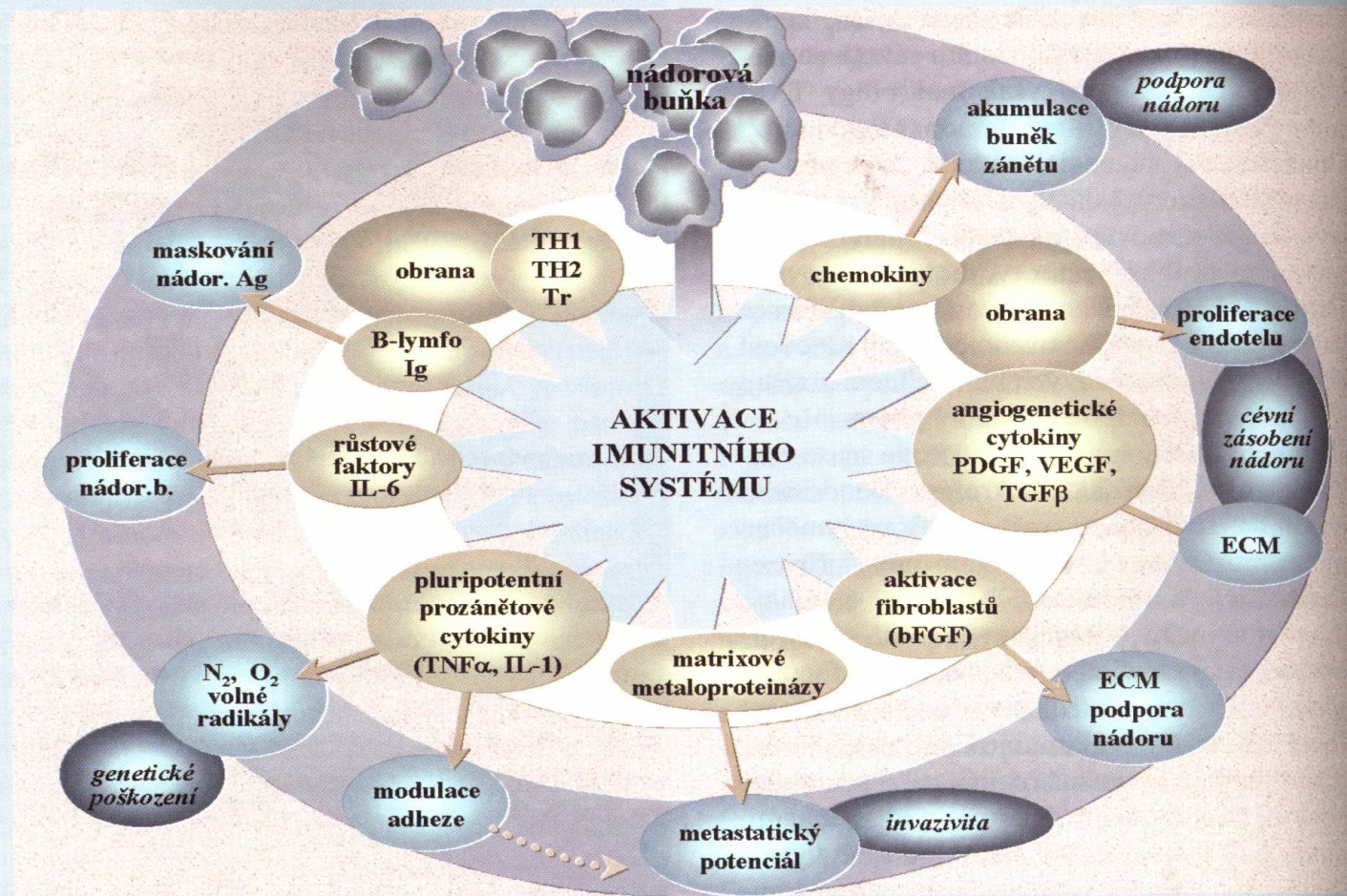
Důležité u autoimunitních  
poruch

Jeich vzestup je uváděn  
do souvislosti s poklesem  
protinádorové imunity



**Obr. 26.10: Protikladné působení imunitního systému na nádorové bujení**

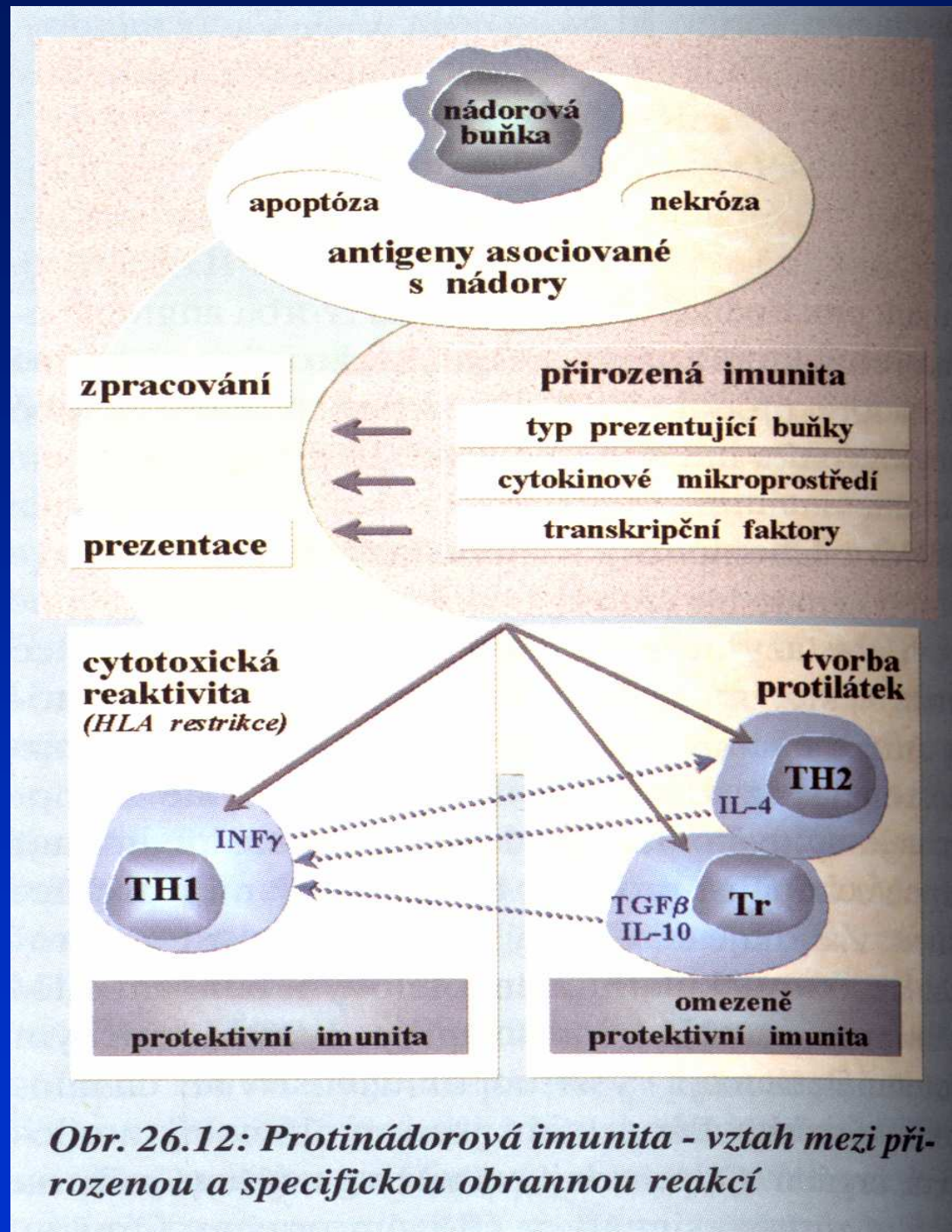
Imunitní systém je významnou složkou komplexní zánětové reakce na přítomnost nádorových buněk. Úloha imunitního systému v tomto komplikovaném procesu není jednoznačná. Je nepochybné, že některé složky imunitního systému, zvláště interferonový systém, přirozeně cytotoxické buňky a reaktivita zprostředkovaná TH1 T lymfocyty je klíčová v obraně vůči nádorovému bujení. Některé složky přirozené imunity však mohou za určitých okolností daných genetickou dispozicí, působením vnějších faktorů (infekce) a výslednou individuální imunologickou reaktivitou, poskytnout nádorovému bujení spíše podporu.



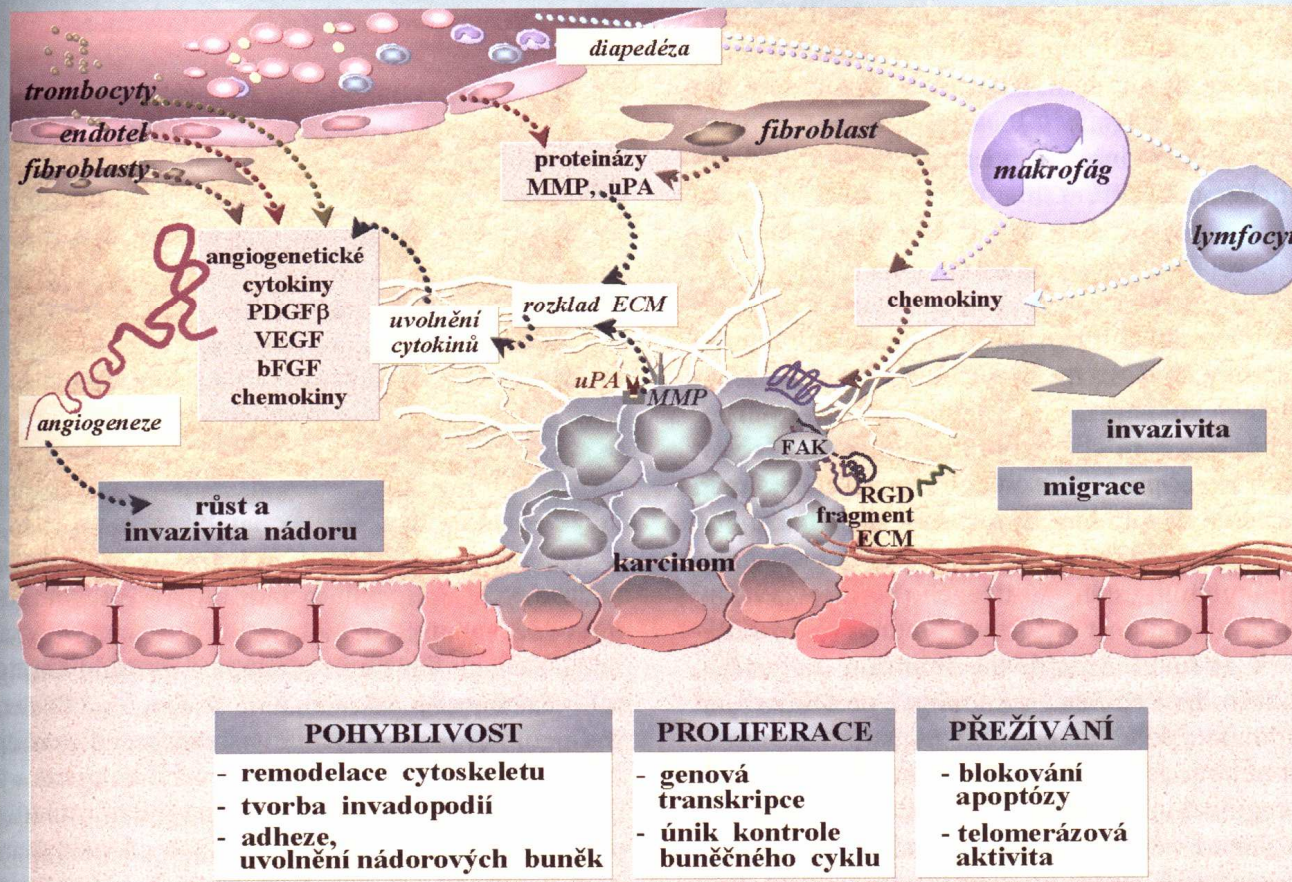
**Obr. 26.11: Vzájemný vztah mezi imunitním systémem a nádorovým bujením**

Složky imunitního systému reagují na přítomnost nádorových buněk aktivací. Výsledkem je rozvoj protinádorové imunity spolu s aktivací složek, které podporují progresi nádorového bujení. Každá složka imunitního systému v sobě zahrnuje obě tyto aktivity. Buňky imunitního systému, které infiltrují nádor nebo nádor obklopují, podporují rozvoj nádoru tvorbou kyslíkových a dusíkových radikálů prohlubujících genetické poškození nádorových buněk. Imunitní systém podporuje nádorové bujení tvorbou cytokinů, regulujících angiogenetické procesy. Migrace nádorových buněk je umožněna účinky proteolytických enzymů (matrixové metaloproteinázy, MMP) a chemoatraktivních látek produkovaných buňkami imunitního systému. Specifické protilátky mohou maskovat nádorové buňky před dosahem buněčné cytotoxicity.



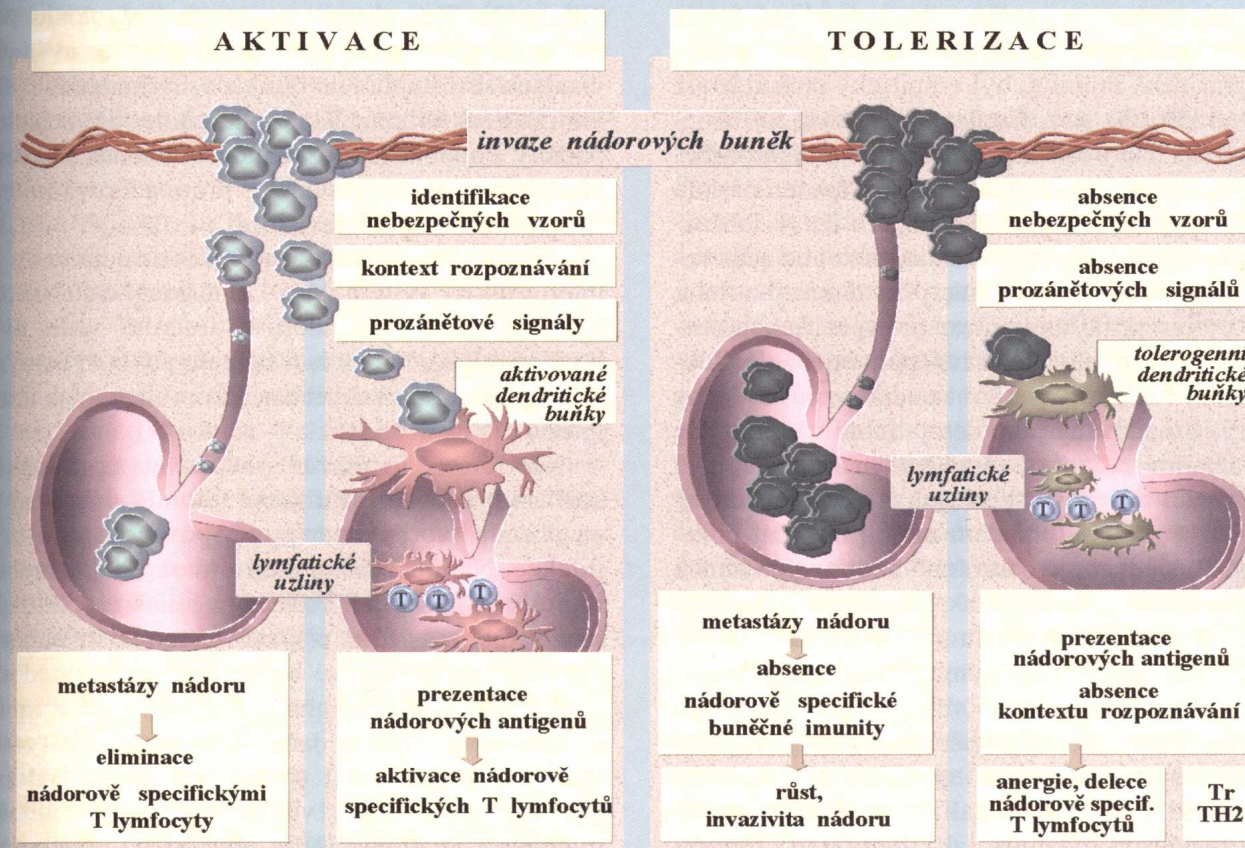


*Obr. 26.12: Protinádorová imunita - vztah mezi přírodní a specifickou obrannou reakcí*



**Obr. 26.13: Důsledky interakcí mezi složkami imunity a nádorem**

Přítomnost nádorových buněk v tkáni vede k rozvoji komplexní zánětové reakce spojené s diapedézou buněk imunitního systému z cévního řečiště, regulované prostřednictvím chemoatraktivních látek a adhezních interakcí. Cytokiny tvořené buňkami imunitního systému a dalšími buněčnými typy neimunitní povahy poskytují nádoru podporu ve formě rozvoje cévního zásobení, které podmiňuje růst nádoru. Invazivita nádoru je určena aktivitou proteolytických enzymů tvořených jak buňkami nádoru, tak buňkami imunitního systému a fibroblasty. Jedná se zejména o matrixové metaloproteinázy a urokinázový aktivátor plazminogenu. Proces migrace nádorových buněk je podmíněn schopností nádorových buněk adherovat k jiným buněčným typům a k molekulám mezibuněčné hmoty a opakovaně se od těchto složek odpoutávat. Uvedená schopnost je mimo jiné regulována prostřednictvím adhezních integrinových heterodimerů nitrobuňčně spojených s fokálními adhezními kinázami, reagujících s fragmenty mezibuněčné hmoty nesoucími aminokyseliny Arg-Gly-Asp. Směr migrace nádorových buněk je určen prostřednictvím chemokinů.



**Obr. 26.17: Aktivace nebo tolerizace imunitního systému: dva protichůdné důsledky interakce nádor - imunitní systém**

Nádorové buňky se od sebe odlišují v genetické podstatě, která je příčinou jejich vzniku. Důsledkem jsou odlišnosti v mozaice secernovaných, membránových a nitrobuněčných molekul nádorových buněk, které souhrnně označujeme jako nebezpečné vzory. Ty nádory, které nesou v dostatečné kvalitě i kvantitě nebezpečné vzory, jsou identifikovány dendritickými buňkami. Dendritické buňky se v průběhu migrace do lokálních lymfatických uzlin aktivují, zpracovávají nádorové antigeny a předkládají fragmenty nádorových antigenů nádorově specifickým T lymfocytům v odpovídajícím „kontextu rozpoznávání“. Výsledkem je aktivace obranných složek imunity. Nádorové buňky tohoto typu nádoru jsou při metastazování účinně likvidovány složkami imunitního systému. Ty nádory, které nemají vyjádřeny nebezpečné vzory, nejsou schopny patřičným způsobem aktivovat dendritické buňky. Nedostatečně aktivované dendritické buňky poskytují T lymfocytům v regionálních lymfatických uzlinách tolerogenní signály, vedoucí k utlumení protinádorové imunity. Nádory tohoto typu mohou proliferovat a rozrůstat se, aniž by indukovaly protektivní úroveň imunity.

# Kritické body pro ztrátu efektivní protinádorové imunitní odpovědi

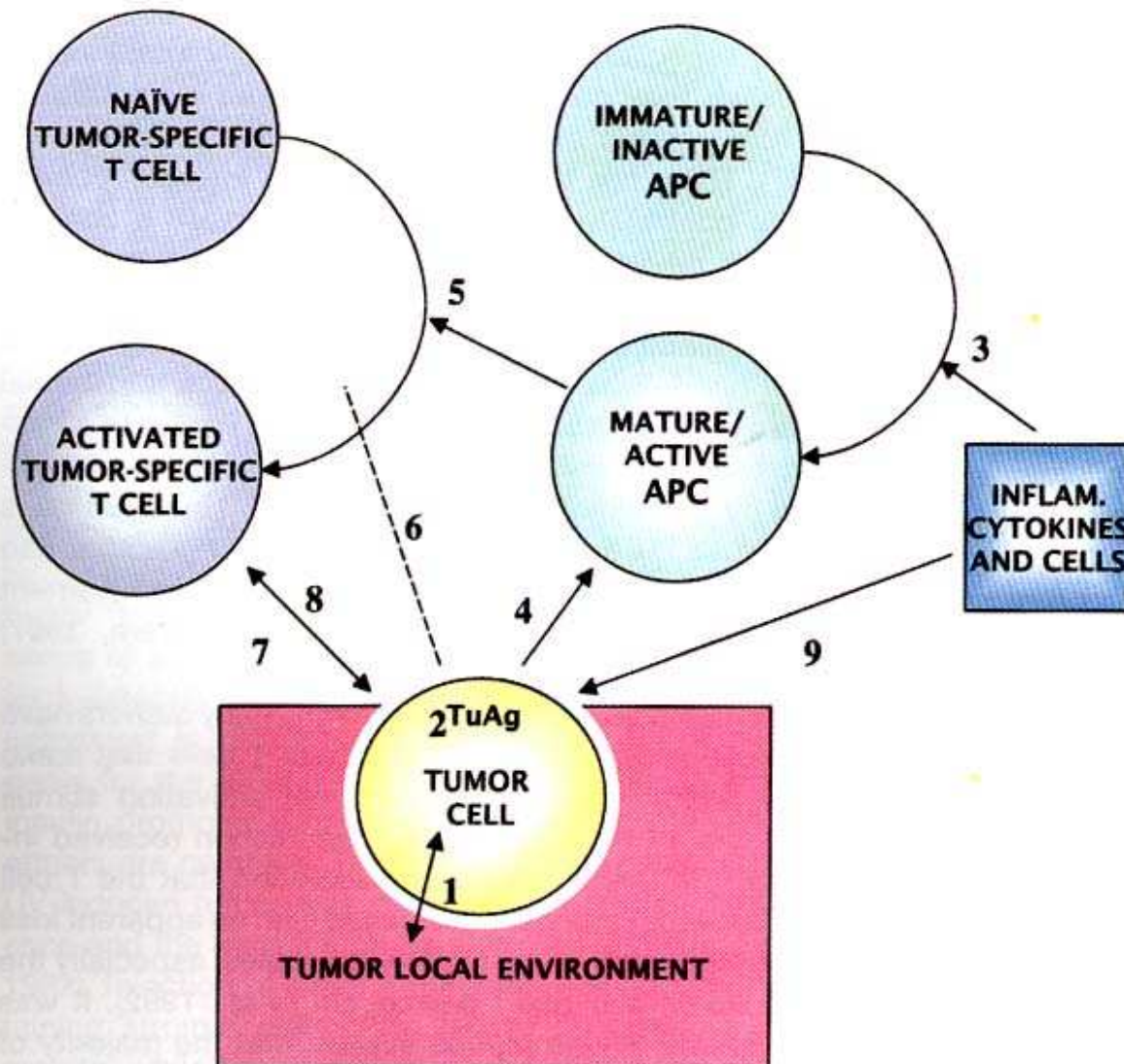


Figure 1. Simplified Scheme Depicting Some of the Critical Points at which an Effective Antitumor Immune Response Can Be Lost

- (1) Tumor-stromal and tumor-endothelial interactions can influence the visibility of the tumor to the immune system.
- (2) Tumor antigens may be inefficiently presented to the immune system.
- (3) The tumor site may lack the prerequisites to generate active professional APCs.
- (4) Tumor antigens may not reach activated APCs in a form that can be processed and presented.
- (5) Tumor-reactive T cells may not reach the site of APCs presenting tumor antigens or may be defective in their response to APCs.
- (6) Tumor cells or cytokines derived from tumor or stromal cells may prevent activation of T cells via anergy induction or other mechanisms.
- (7) Activated T cells may not recognize tumor cells because of poor expression of MHC, TAP, or other necessary molecules.
- (8) Some tumors might kill activated T cells through a Fas-FasL interaction.
- (9) Granulocytes and macrophages may not be activated to participate in tumor debulking.

## ÚLOHA MONOCYTŮ A MAKROFÁGŮ

Protinádorové funkce makrofágů mohou zahrnovat dva mechanismy buď odděleně nebo současně :

- 1) kontakt buňka-buňka mezi makrofágy a nádorovými buňkami
- 2) uvolnění faktorů, které napadají cílové buňky (IL-1 a TNF $\alpha$ , eikosanoidy)

Cytokiny a eikosanoidy regulují svoje vlastní i vzájemné uvolňování.

Interakce mezi eikosanoidy a cytokiny přispívá k regulaci funkcí monocytů a makrofágů.

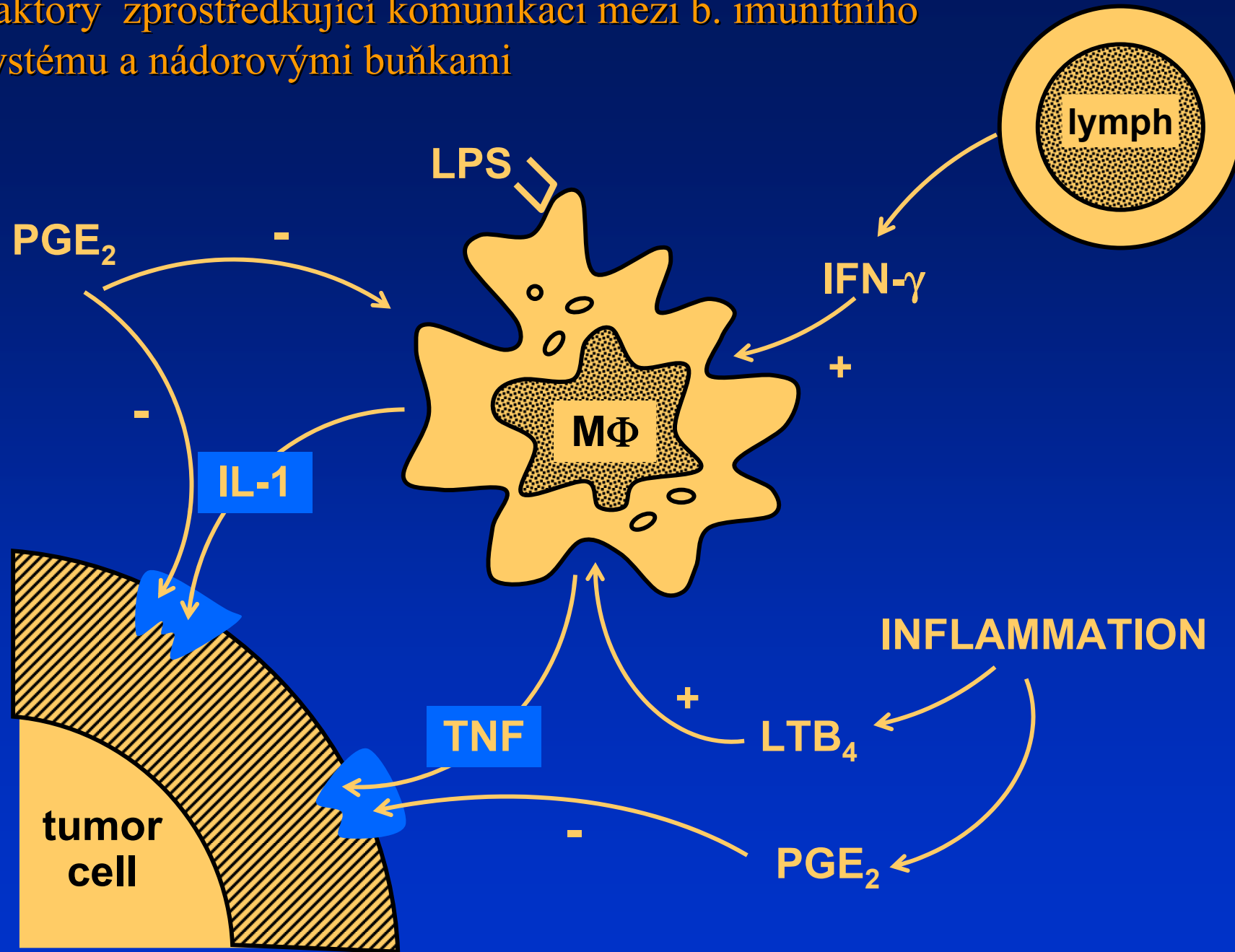
PGE2 a LOX produkty mají opoziční funkce a regulační úloha PGE2 v sekreci cytokinů má zásadní důležitost v protinádorového působení makrofágů in vitro.

Obecně LT a inhibitory PG (indomethacin) aktivují cytostatické funkce makrofágů

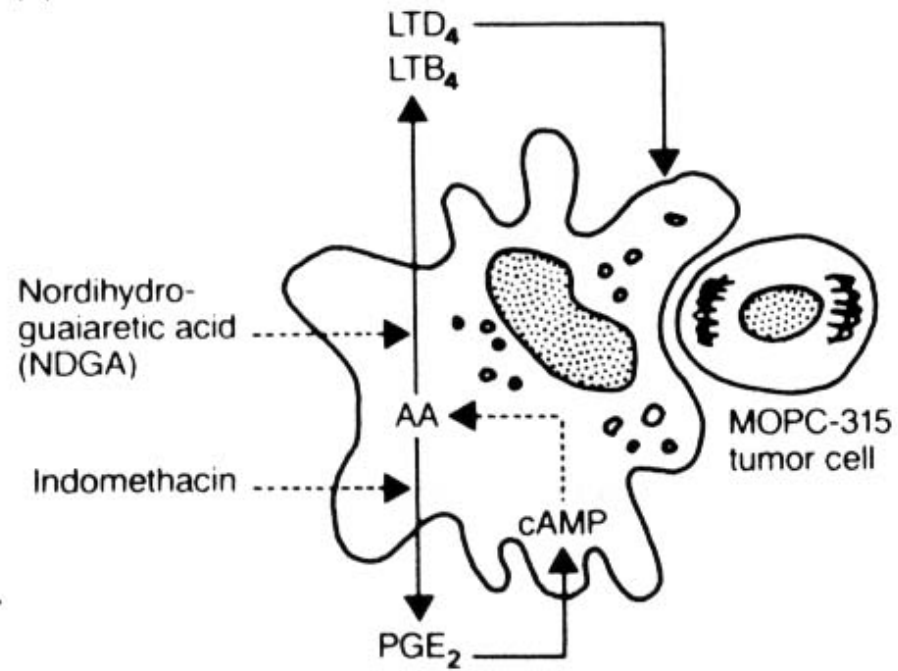
a naopak PG a inhibitory LT (NDGA) potlačují aktivaci (uvolňování lyzomálních enzymů).

COX a LOX matabolity mají tedy na expresi cytostatických funkcí makrofágů opačné účinky a ty jsou modulovány rovnováhou mezi těmito metabolity.

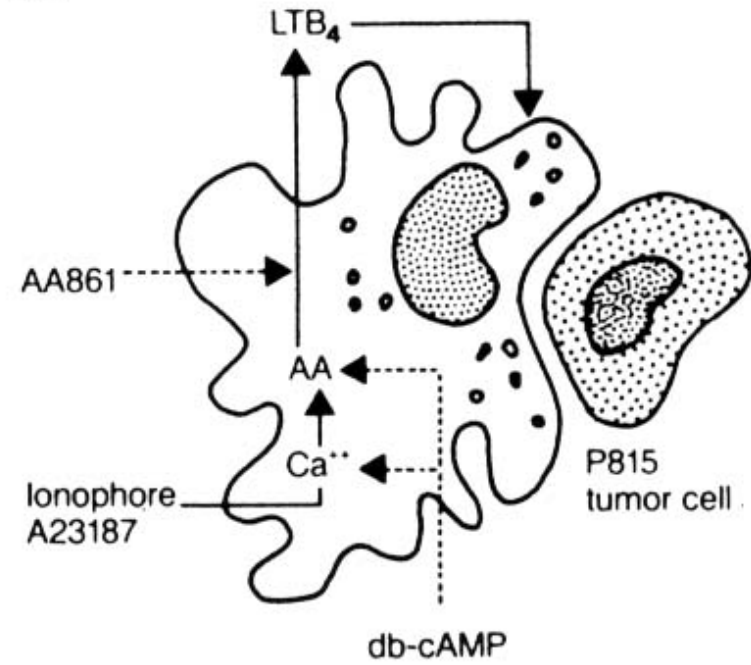
Faktory zprostředkující komunikaci mezi b. imunitního systému a nádorovými buňkami



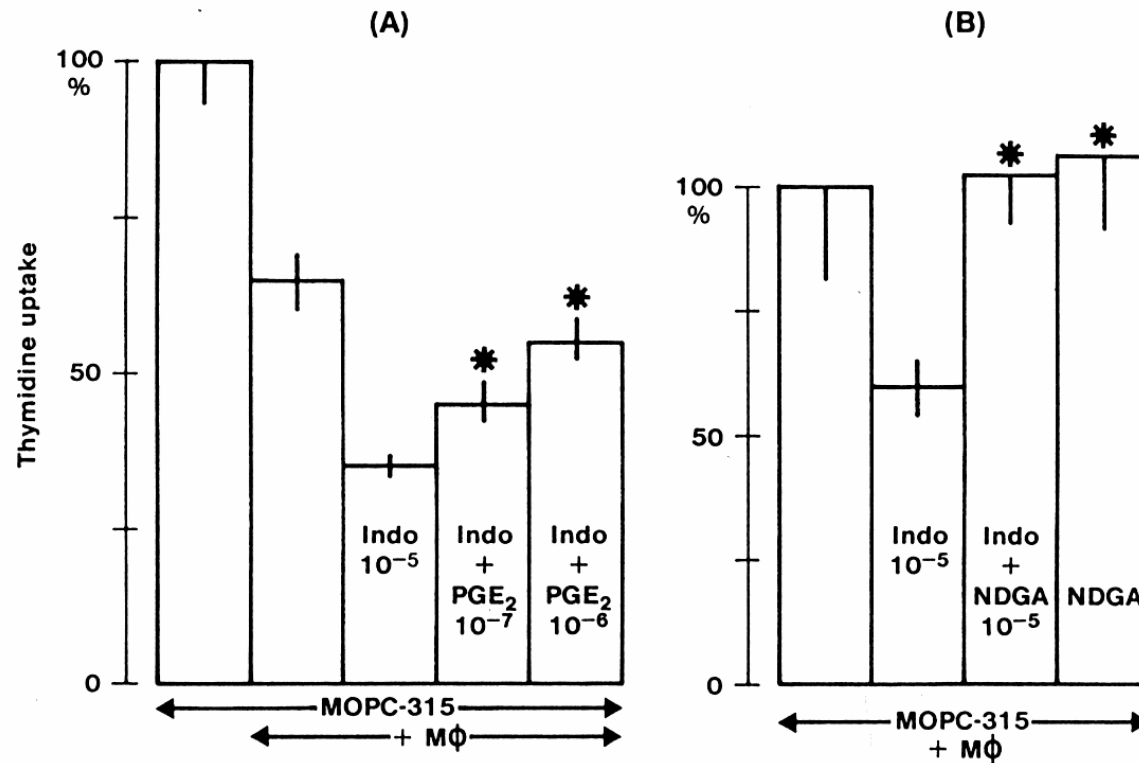
(a)



(b)



## Indometacin stimuluje cytotatické funkce makrofágů



**Figure 1**

Indomethacin-stimulation of macrophage cytotaxis. <sup>3</sup>H-thymidine uptake of MOPC-315 cells (A) or MOPC-315 plus macrophages (B) is arbitrarily set as 100 percent. Doses of substances are shown as molar concentrations. Significance (Mann-Whitney U-test) was calculated from the absolute values that are published elsewhere. \*  $p < 0.005$  vs indomethacin.



poškození (např. infekce, trauma, popáleniny, chirurgický zákrok)

makrofágy  
endoteliální  
buňky

prezentace antigenu  
cytokiny

T lymfocyty

makrofágy  
neutrofilny

cytokiny

B lymfocyty

komplement

protilátky

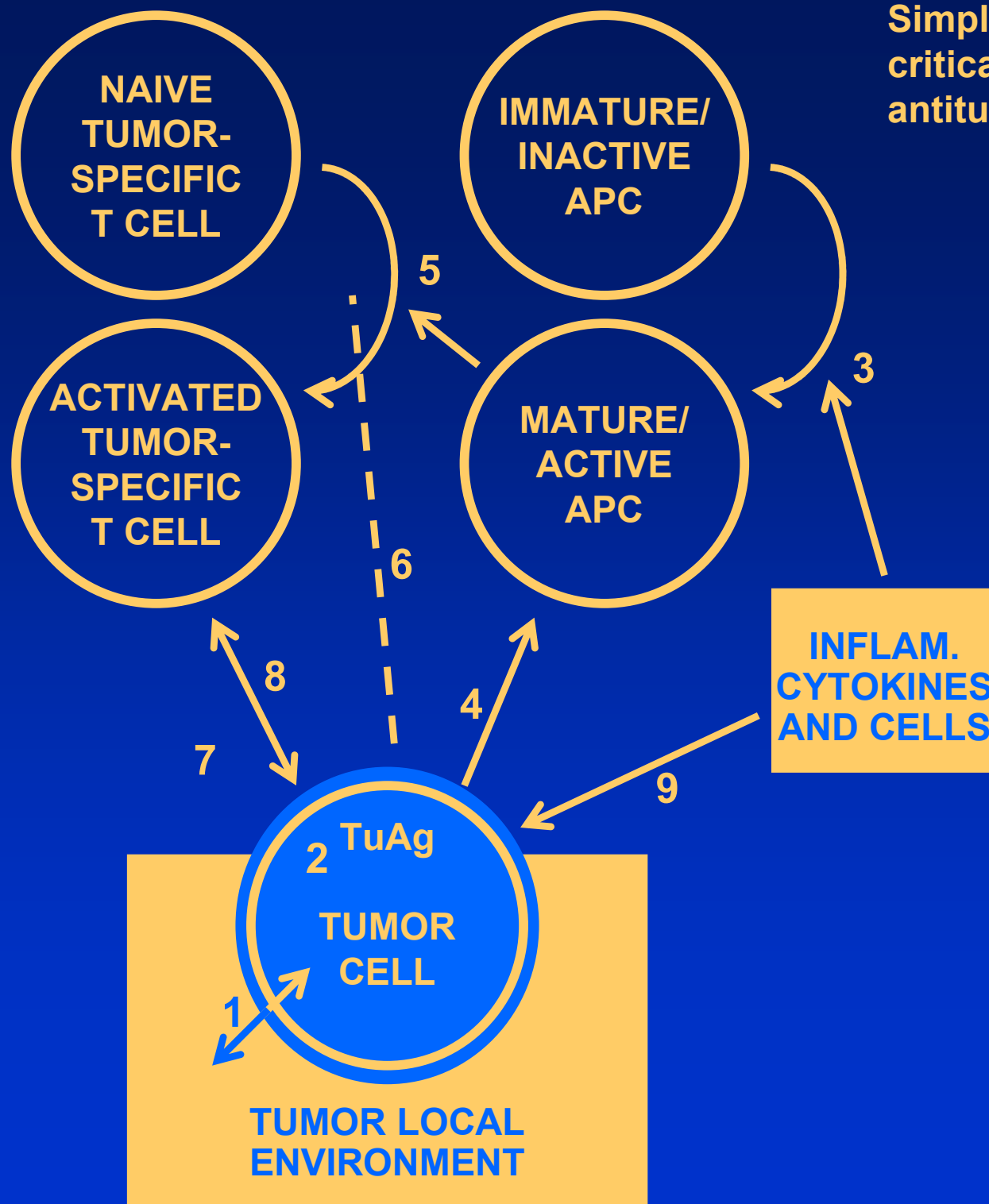
Mediátory zánětu  
(TNF, IL-1, IL-6, IL-8,  
PGE<sub>2</sub>, ROS, NO)

lokální  
poškození  
tkáně

systémové efekty – mozek (horečka, snížená chuť  
k jídlu); kosterní svalstvo (proteolýza); tuková tkáň  
(lipolýza); játra (syntéza proteinů akutní fáze)

destrukce  
patogenu

eliminace patogenu  
reparace tkání  
imunitní paměť



**Simplified scheme depicting some of the critical points at which an effective antitumor immune response can be lost**

- (1) Tumor-stromal and tumor-endothelial interactions can influence the visibility of the tumor to the immune system.
- (2) Tumor antigens may be inefficiently presented to the immune system.
- (3) The tumor site may lack the prerequisites to generate active professional APCs.
- (4) Tumor antigens may not reach activated APCs in a form that can be processed and presented.
- (5) Tumor-reactive T cells may not reach the site of APCs presenting tumor antigens or may be defective in their response to APCs.
- (6) Tumor cells or cytokines derived from tumor or stromal cells may prevent activation of T cells via anergy induction or other mechanisms.
- (7) Activated T cells may not recognize tumor cells because of poor expression of MHC, TAP, or other necessary molecules.
- (8) Some tumors might kill activated T cells through a Fas-FasL interaction.
- (9) Granulocytes and macrophages may not be activated to participate in tumor debulking.